

PCT/JP03/05084

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

22.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月22日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-118729

[ST.10/C]:

[JP2002-118729]

出 願 人

Applicant(s):

財団法人乙卯研究所

REC'D 13 JUN 2003

WIPO

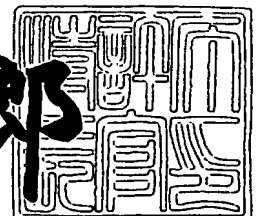
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3038922

【書類名】 特許願

【整理番号】 A21254M

【提出日】 平成14年 4月22日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区本郷 2 - 3 2 - 2 - 1 2 0 4

 【氏名】 永井 良三

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区根津 2 - 4 - 5 - 1 0 6

 【氏名】 新藤 隆行

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都台東区池之端 4 - 1 5 - 8 - 2 0 2

 【氏名】 眞鍋 一郎

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都杉並区下高井戸 5 - 9 - 1 8

 【氏名】 首藤 紘一

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都練馬区大泉町 2 - 3 9 - 6

 【氏名】 影近 弘之

【特許出願人】

 【識別番号】 591063648

 【氏名又は名称】 財団法人乙卯研究所

【代理人】

 【識別番号】 110000109

 【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

 【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 170347

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血管性疾患の治療のための医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質を有効成分として含む医薬。

【請求項 2】 血管性疾患が動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患からなる群から選ばれる請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】 血管内の物理的損傷に起因する血管疾患が血管内ステントを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄及び／又は再閉塞である請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】 血中に徐放可能な形態で血管内ステント又はバルーンカテーテルに含有される請求項 3 に記載の医薬。

【請求項 5】 有効成分である物質が 4 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) カルバモイル] 安息香酸若しくはその塩、または 4 - [[[3 , 5 - ビス (トリメチルシリル) フェニル] カルボニル] アミノ] 安息香酸若しくはその塩である請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6】 血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項 7】 上記物質が傷害血管の新生内膜に対して実質的に増殖抑制作用を有する請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】 血管内の物理的傷害における新生内膜の増殖抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項 9】 心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む

医薬。

【請求項 1 0】 心肥大症における繊維化の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項 1 1】 有効成分である物質が 4 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) カルバモイル] 安息香酸若しくはその塩、または 4 - [[(3, 5 - ビス (トリメチルシリル) フェニル) カルボニル] アミノ] 安息香酸若しくはその塩である請求項 6 ないし 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 1 2】 請求項 6 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の医薬を血中に徐放可能な形態で含有する血管内ステント又は血管内バルーンカテーテル。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は血管性疾患や心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

動脈硬化症などの血管性疾患や心肥大症の治療には血圧降下剤、抗高脂血剤、酸化防止剤などさまざまな薬剤が用いられているが、いずれも対症療法としての域を出ず、決して満足の治療結果が得られていないのが現状である。また、狭心症などにおいて狭窄した血管の疎通及び再建を可能にする経皮的冠動脈血管形成術（「PTCA」：Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty）が開発され、バルーンカテーテルによる拡張及びステントの留置による治療が行われているが、バルーンによる拡張やステント留置時に惹起される血管障害やその後の平滑筋増殖により再狭窄や再閉塞が生じることが問題となっている。その治療のために薬剤を放出する機能を持ったステントが提案されているが、有効性や毒性に問題を残している。

【 0 0 0 3 】

一方、レチノイン酸などのレチノイドをアテローム性動脈硬化症の治療に用いる

ことの可能性についてはSpornらの報告がある(The American Journal of Medicine, 70, pp.1231-1236, 1981; 特にp.1234右欄3-16行)。また、血管平滑筋に対するレチノイドの作用についてはMianoらの総説(Circulation Research, pp.355-362, 2000)及びNeuvilleらの報告(Arterioscler Tromb. Vasc. Biol., 1430-1436, 1999; 特にFigure 6など)がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

本発明の課題は、血管性疾患又は心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬、特に動脈硬化症、脳血管障害、血管内の物理的損傷に起因する血管疾患、及び心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸などのレチノイドが血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、かつ血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有していること、及び該物質が傷害血管の新生内膜に対して優れた増殖抑制作用を有しており、かつ肉芽形成を顕著に抑制することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0005】

すなわち、本発明は、血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質を有効成分として含む医薬を提供するものである。

【0006】

この発明の好ましい態様によれば、血管性疾患が動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患からなる群から選ばれる上記の医薬；血管内の物理的損傷に起因する血管疾患が血管内ステントを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄及び／又は再閉塞である上記の医薬；血中に徐放可能な形態で血管内ステント又はバルーンカテーテルに含有される上記の医薬；及び有効成分である物質が4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8

ーテトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸若しくはその塩、または4-[[[3,5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸若しくはその塩である上記の医薬が提供される。

【0007】

また、別の観点からは、血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、上記物質が傷害血管の新生内膜に対して実質的に増殖抑制作用を有する上記医薬が提供される。また、血管内の物理的傷害における新生内膜の増殖抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。さらに、心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬、及び心肥大症における心筋繊維化の抑制のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。これらの発明の好ましい態様として、有効成分である物質が4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸若しくはその塩、または4-[[[3,5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸若しくはその塩である上記の医薬が提供される。

【0008】

さらに別の観点からは、血管性疾患の予防及び／又は治療方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；血管内の物理的傷害における新生内膜の増殖抑制方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤から

なる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【 0 0 0 9 】

また、心肥大症の予防及び／又は治療方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する方法；心肥大症に伴う繊維化の抑制方法であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

さらに、上記の医薬を血中に徐放可能な形態で含有する血管内ステント又は血管内バルーンカテーテルも本発明により提供される。

【 0 0 1 0 】

【発明の実施の形態】

本発明の医薬の有効成分としては、レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（これらは「レチノイド」と総称されている）を用いることができる。レチノイン酸としては、例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸を用いることができる。また、これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭61-22047号公報や特開昭61-76440号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182) に記載の化合物などを本発明の医薬の有効成分として用いることが可能である。

【 0 0 1 1 】

より具体的には、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸（以下、この物質を本明細書において「Am80」と呼ぶ。）、4-[[[3, 5-ビス(トリメチルシリル)フェニル]カルボニル]アミノ]安息香酸 (Tac101)、4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルボキサミド]安息香酸 (Am580)、6-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸 (LG268)、5-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルボキサミド]トロポロン (Tp 80) などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。これらのうち Am 80 及び Tac 101 が好ましく、特に好ましいのは Am 80 である。

【0012】

レチノイド作用調節剤としては、4-[5H-2, 3-(2, 5-ジメチル-2, 5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-11-イル]安息香酸 (HX 600) や 4-[1, 3-ジヒドロ-7, 8-(2, 5-ジメチル-2, 5-ヘキサノ)-2-オキソ-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-イル]安息香酸などのベンゾジアゼピン誘導体が知られている (PCT/JP96/2709, 国際公開 W097/11061)。これらの化合物は、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を顕著に増強する作用を有している。レチノイド作用増強性の化合物の評価方法については国際公開 W097/11061 (PCT/JP96/2709) に記載がある。

【0013】

また、レチノイド作用調節剤として、レチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物の存在も知られている (Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp.1508-1517, 1994)。この刊行物には、例えば、4-(5H-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチルベンゾ[e]ナフト[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-13-イル)安息香酸 (LE 135) などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。また、レチノイド作用調節剤として 4-(13H-10, 11, 12, 13-テトラヒドロ-10, 10, 13, 13, 15-ペンタメチルジナフト[2, 3-b][1, 2-e][1, 4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸などの化合物も知られている (特願平7-255912号明細書)。レチノイドに対して拮抗的に作用する化合物の評価方法については上記 Eyrolles らの文献及び特願平7-255912号明細書に記載がある。

【0014】

本発明の医薬の有効成分としては、それ自体がレチノイドの作用を有する物質を好ましく用いることができるが、HX600又はLG268などは内生レチノイドや薬理的に投与されたレチノイドの作用の増強させるので、これらの物質も本発明の医薬の有効成分として好ましく用いることができる。また、レチノイドの生体内での作用を調節する目的でレチノイドに対して拮抗作用を有する化合物を組み合わせることも可能である。本発明に医薬の有効成分としては2種以上の物質を組み合わせることもよい。上記に例示した物質は本発明の医薬の有効成分として好ましく用いることができるが、本発明の医薬の有効成分はこれらに限定されることはない。

【0015】

本発明の医薬の有効成分としては、生理学的に許容される酸付加塩または塩基付加塩を用いてもよい。酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを挙げることができる。もっとも、塩の形態は上記に例示したものに限定されることはない。

【0016】

また、本発明の医薬の有効成分が置換基の種類に応じて1個または2個以上の不斉炭素を有する場合には、このような不斉炭素に基づく純粋な形態の光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体のほか、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。さらに、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

【0017】

本発明の医薬は、血管性疾患の予防及び／又は治療のために用いることができる。血管性疾患の種類は特に限定されないが、例えば、動脈硬化症、脳血管硬化症などの脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患などを挙げるこ

とができる。このような目的で本発明の医薬を用いる場合、有効成分であるレチノイド及びレチノイド作用調節剤としては、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する物質であることが好ましい。また、さらに分化修飾作用を有する物質であることも好ましい。このような性質を有する特に好ましいレチノイドの代表例はAm80である。ある物質が「血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有する」か否かは、例えば例1に示したような方法により当業者が薬理学的に確認できる。

【0018】

本発明の医薬の好ましい適用対象として、種々の原因により生じる動脈硬化症のほか、血管内ステントや血管内バルーンカテーテルを用いた経皮的冠状動脈血管形成術後の血管再狭窄又は再閉塞を挙げることができる。本発明の医薬を上記の目的で用いる場合、有効成分である物質は、血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成の抑制作用を有しており、かつ傷害血管の新生内膜に対して実質的に増殖抑制作用を有することが好ましい。このような性質を有する特に好ましいレチノイドの代表例はAm80である。

【0019】

また、本発明の医薬は心肥大症の予防及び／又は治療のために用いることができる。本発明の医薬は心肥大症に伴う間質の繊維化や冠動脈周囲の繊維化などの炎症を伴う繊維性組織の増殖を抑制することができる。なお、本明細書において用いられるこれらの対象疾患に関する用語（例えば血管性疾患、心肥大症、又は繊維化など）はいかなる意味においても限定的に解釈してはならず、最も広義に解釈する必要がある。

【0020】

本発明の医薬としては、有効成分であるレチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれる物質及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる1種又は2種以上の物質をそのまま投与してもよいが、好ましくは、上記の物質の1種又は2種以上と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することができる。また、上記の医薬組成物にさ

らに他の医薬の有効成分の1種又は2種以上を配合して、いわゆる合剤の形態の医薬組成物として用いることもできる。製剤用添加物の種類は特に限定されないが、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【 0 0 2 1 】

本発明の医薬は経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、座剤、吸入剤、経皮吸収剤、又は経粘膜吸収剤等を挙げることができる。本発明の医薬はアンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、カルシウム拮抗剤、エース阻害剤、抗高コレステロール薬、あるいはその他の循環器系薬剤とともに用いることもできる。本発明の医薬の投与量は対象疾患の種類、患者の年齢、体重、疾患の重篤度、有効成分の種類などに応じて適宜選択可能であるが、例えば有効成分としてAm80を経口的に投与する場合には成人一日あたり0.1～30mg程度である。

【 0 0 2 2 】

本発明により提供される血管内ステント又は血管内バルーンカテーテルは、本発明の医薬の有効成分である上記の物質を血中に放出することができ、その結果、血管内ステントの留置又は血管内バルーンカテーテルによる施術の際に生じる血管内の物理的傷害に起因する肉芽形成を抑制し、かつ傷害血管の新生内膜に対して増殖促進作用を発揮できる。

【 0 0 2 3 】

ステントを形成する基材の種類は特に限定されないが、通常はステンレス（SUS316、SUS304）、ニチノール（Ni-Ti合金）、タンタルなどの金属材料や高分子材料を用いることができ、生分解性の高分子材料を用いることもできる。高分子材料としては、血液適合性を有しており、かつ血液には溶解しないものであれば、その種類は特に限定されない。本発明のステントの製造方法は特に限定されないが、例えば、ステント基材が金属の場合にはステント基材の表

面に本発明の医薬を含む高分子被覆層を設けることができ、ステント基材が高分子材料である場合には高分子材料の成型に際して本発明の医薬を配合するか、あるいはステント基材の表面に本発明の医薬を含む高分子被覆層を設けることができる。

【 0 0 2 4 】

被覆層を形成する高分子の種類は血液適合性を有しており、かつ血液には溶解しないものであれば、その種類は特に限定されないが、例えば、ポリエステル系エラストマー、ポリアミド系エラストマー、ポリウレタン系エラストマー、(メタ)アクリル酸エステル系重合体、ポリ酢酸ビニル、ポリ(エチレンービニルアルコール)共重合体などを用いることができる。ステントの拡張に応答可能なコンプライアンスを有している高分子材料がより望ましい。

【 0 0 2 5 】

被覆溶液中の上記有効成分の濃度及び上記高分子材料の濃度は、被覆層表面からの上記物質の溶出量(速度)、ステントの形状等の要件によって適宜選択することが可能であるが、本発明の医薬の有効性を一定期間以上確保できる程度の徐放性を有するようにステントを設計することが望ましい。一般的には、局所での有効成分の濃度が $10\mu\text{m}$ ～ 1nM になるように設計することが望ましい。上記に説明したステントの製造方法や徐放化のための手段はステントや人工臓器などの技術分野の当業者に周知かつ慣用である。

【 0 0 2 6 】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例により限定されることはない。

例 1 : 内皮細胞および平滑筋細胞の増殖への効果

ラット大動脈平滑筋細胞とヒト臍帯動脈内皮細胞を10%ウシ胎仔血清存在下に培養し、各種濃度のAm80を添加し24時間後にBrdUを培養液に加え、4時間の間のBrdU取り込み能を測定した。Am80無添加でのBrdU取り込み率に対する各濃度での値を表にした。BrdU取り込み能は増殖と比例したDNA合成能をあらわす。

【 0 0 2 7 】

【表 1】

細胞	Am80濃度				
	0 μ M	0.3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
内皮細胞	100.0	95.1	109.4	104.0	102.1
平滑筋細胞	100.0	95.5	78.5	74.4	68.8

【0 0 2 8】

例 2：大腿動脈カフ傷害モデルでの血管外膜、新生内膜肥厚。

野生型マウス(129SVxC57BL6)大腿動脈のポリエチレンチューブカフを留置し傷害した。Am80を経口的に5mg/kg/dayで投与し、5週間後に傷害部の外観と断面の評価をした。チューブカフ内大腿動脈の新生内膜と カフ周囲の肉芽組織の面積を計測した。その結果、薬剤非投与のマウスではポリエチレンカフを縛るために用いた結挿糸が見えないほどに肉芽組織の形成が著明であるのに対して、処置群では肉芽形成が顕著に抑えられていた。数値による評価の結果を表 2 に示す。コントロール（薬剤無投与）のマウスに比べてAm80投与マウスでは新生内膜及び肉芽組織の形成が大幅に減少していた。

【表 2】

	コントロールマウス	Am80 投与マウス
新生内膜	0.0117 mm ²	0.0019 mm ²
肉芽組織	1.08 mm ²	0.44 mm ²

【0 0 2 9】

心血管系リモデリングにおいては障害に対し血管壁で種々の増殖因子が誘導されることが知られている。その中でも傷害血管の新生内膜に強く発現するZnフィンガー型転写因子KLF5/BTEB2のヘテロノックアウトマウス（KLF5/BTEB2+/-マウス）を用いて新生内膜の増殖がレチノイド作用による効果であるか否かを確認した。このノックアウトマウスでは肥厚部の面積が極端に減少しており、肉芽形成

が抑制されている。このモデルマウスにレチノイドアンタゴニスト LE 1 3 5 (レチノイドに対して抑制的に作用する物質) を投与したところ肉芽形成が強く認められた。この結果から、本発明の医薬が新生内膜の増殖を抑制し、同時に肉芽形成を抑制していることが明らかである。

【 0 0 3 0 】

例 3 : 心肥大抑制

マウスにアンギオテンシン II 3.2mg/kg/day を 2 週間浸透圧ポンプを用いて投与して心肥大モデルを作成した。2 週間後には心臓の肥大と間質の繊維化及び冠動脈周囲の繊維化が認められた。同様にしてアンギオテンシン II と Am80 (5 mg/kg/day) を 2 週間投与したマウスではこれらの病態の発生が顕著に抑えられていた。

【 0 0 3 1 】

【表 3】

	コントロールマウス	Am80 投与マウス
心重量/体重量	5.65±0.195 mg/g	4.78±0.170 mg/g

【 0 0 3 2 】

【発明の効果】

本発明の医薬は、動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患などの血管性疾患や心肥大症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 動脈硬化症、脳血管障害、及び血管内の物理的損傷に起因する血管疾患などの血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬を提供する。

【解決手段】 血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、レチノイド及びレチノイド作用調節剤からなる群から選ばれ、かつ血管内皮細胞に対しては実質的に増殖抑制作用を有さず、血管平滑筋細胞に対しては実質的に増殖抑制及び／又は分化抑制作用を有する物質（例えば 4 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) カルバモイル] 安息香酸若しくはその塩）を有効成分として含む医薬。

特2002-118729

出願人履歴情報

識別番号 [591063648]

1. 変更年月日 1991年 3月29日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都世田谷区玉川2丁目28番10号
氏 名 財団法人乙卯研究所